



Encefalopatía hepática

William Otero, Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo, Profesor Asistente de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Jefe de Gastroenterología, Clínica Fundadores, Héctor Cardona, Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo, Gastroenterólogo, Hospital Pablo Sesto de Bosa, Docente Adscrito de Gastroenterología.

El término encefalopatía hepática describe un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas, generalmente reversibles, en pacientes con significativa alteración de la función hepática o cortocircuitos portosistémicos, quirúrgicos o transyugulares (TIPS:Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) (1-3). Probablemente la derivación del flujo sanguíneo portal no es suficiente para causar encefalopatía, ya que esta es rara durante las trombosis extrahepáticas de la vena porta (4). Cada vez más, el término encefalopatía hepática ha ido reemplazado al de encefalopatía portosistémica, entre otras razones porque este último tiene el inconveniente de no ser fácilmente aplicable a la encefalopatía que acompaña a la falla hepática aguda o falla hepática fulminante, la cual tiene diferencias con la que se presenta en la falla hepática crónica (5), sin embargo, pueden ser utilizados indistintamente. Tabla 1

La falla hepática aguda o hepatitis fulminante (HF), es un síndrome caracterizado por encefalopatía, ictericia y coagulopatía, secundario a necrosis masiva de los hepatocitos secundaria a diversas causas (6). La falla hepática aguda con encefalopatía, actualmente se designa con un nuevo acrónimo: Acute Liver Failure Associated Hepatic Encephalopathy (ALFA-HE) (4-6). La denominación fulminante se aplica a los pacientes en quienes se produce encefalopatía dentro de las ocho semanas siguientes al comienzo de la enfermedad. Falla hepática de comienzo tardío y falla hepática subaguda, se reservan para la minoría de pacientes en quienes la encefalopatía se produce dentro de las 26 semanas siguientes al comienzo de los síntomas (7).

La HF sin trasplante hepático tiene una alta mortalidad (>60%), la cual es debida a herniación cerebral e hipoxia, secundarias a aumento de la presión intracraneana y disminución de la perfusión cerebral (6).

Tabla 1. Encefalopatía Hepática: Falla Hepática Aguda Versus Enfermedad Hepática Crónica.

	ALFA-HE	Enfermedad hepática crónica
Factor precipitante	Rara vez identificable	Común
Respuesta al tratamiento	Mala	Buena
Mortalidad a corto plazo	Muy alta	Baja- Moderada
Edema cerebral	Frecuente	Raro
Convulsiones	Frecuentes	20-30%
Hipoglicemia	Frecuente	Infrecuente

Dada la complejidad del síndrome de falla hepática fulminante y la necesidad de unidades especializadas para su manejo, incluyendo el trasplante hepático, en el resto de esta revisión, se tratará la encefalopatía que acompaña a la enfermedad hepática crónica.

En esta entidad el espectro clínico de la encefalopatía varía desde alteraciones cerebrales mínimas hasta coma profundo (8). En la HE de la cirrosis, participan tres componentes: derivaciones portosistémicas, disfunción hepatocelular y factores precipitantes (8). Si bien no hay consenso, se describen diferentes patrones de encefalopatía, según el tipo de lesión hepática (5), tabla 2.

Tabla 2. Tipos de Encefalopatía

Tipo A. Falla hepática aguda asociada con encefalopatía hepática (falla hepática fulminante)
Tipo B. Encefalopatía portosistémica clásica en pacientes con función hepática normal y shunt portosistémico
Tipo C. Encefalopatía hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica (cirrosis). Encefalopatía portosistémica aguda: espontánea, precipitada Encefalopatía portosistémica crónica Encefalopatía subclínica

Modificado de 5

En los pacientes con enfermedad hepática crónica, la encefalopatía portosistémica aguda se caracteriza por alteración del sensorio con duración menor de cuatro semanas y en la mayoría de los casos, completa recuperación de la función mental a su estado previo (5). En una minoría, la recuperación no siempre es total (9).

La denominación aguda no hace referencia a la duración de la enfermedad hepática sino a la encefalopatía, la cual puede ser precipitada por factores exógenos o endógenos (que se desarrollan espontáneamente) y puede manifestarse como un episodio único o ser recurrente (10).

La encefalopatía crónica se refiere a alteraciones cognitivas o neuropsiquiátricas que duran más de cuatro semanas cuya severidad puede fluctuar sin que existan períodos interpuestos de normalidad (10). La encefalopatía subclínica representa alteraciones neuropsiquiátricas que no son clínicamente aparentes y para identificarlas se necesitan pruebas neuropsicológicas muy sensibles (11).

Existe otra forma de encefalopatía, no muy frecuente, con alteraciones neurológicas irreversibles con el tratamiento usual, pero gradualmente reversibles con trasplante hepático, que incluyen demencia, manifestaciones extrapiramidales, degeneración cerebelar, mielopatía transversa (1). Estos síndromes se asocian con alteraciones estructurales del sistema nervioso central.

Fisiopatología

El desconocimiento de la patogénesis de la encefalopatía hepática se refleja en las diversas hipótesis propuestas, basadas en resultados de modelos experimentales, estudios de tejido cerebral *in vitro* y alteraciones cerebrales observadas con resonancia magnética, espectroscopia y tomografía emisora de positrones (1,12-16).

Ninguna teoría por sí sola explica todas las alteraciones y lo más probable es que la entidad sea multifactorial siendo el amonio el agente causal predominante, aunque se desconocen los mecanismos moleculares de su toxicidad cerebral.

Todas las teorías coinciden finalmente en alteraciones metabólicas morfológicas y funcionales en las membranas sinápticas neuronales, de sus neurotransmisores así como alteraciones energéticas cerebrales (1). Se fundamentan en tres conceptos (1):

1. Las toxinas metabólicas son nitrogenadas y probablemente se originan en el intestino.
2. Por los cortocircuitos portosistémicos, las sustancias tóxicas no son metabolizadas en el hígado
3. Cruzan la barrera hematoencefálica, que en estos pacientes está alterada, posiblemente por acción del amonio y producen efectos neurotóxicos directos e indirectos en el sistema nervioso central.

Concomitante con lo anterior, existen otras alteraciones tales como la acumulación de toxinas, sustancias inhibitorias (monoaminas, manganeso u opiáceos endógenos) y falsos neurotransmisores en el cerebro como resultado de alteraciones en la barrera hematoencefálica y de las concentraciones de los diferentes aminoácidos en el plasma (13).

Teoría del amonio

El amonio ha sido el factor más ampliamente investigado en la patogénesis de la encefalopatía hepática. Se produce en el intestino. La mitad es sintetizado por las bacterias y el resto proviene de la proteína de la dieta y la glutamina (8). Una vez producido, es eliminado en el hígado al convertirlo en urea y glutamina (1,12-16). Actualmente se considera que existe gran evidencia circunstancial que apoya el papel de esta sustancia en la encefalopatía. El 90% de los pacientes con encefalopatía tienen aumento del amonio en sangre y diversos estudios han demostrado correlación entre los niveles de amonio en sangre arterial y la severidad de la encefalopatía (1-3). La elevación crónica de amonio en la sangre, produce alteraciones morfológicas características en los astrocitos de los pacientes con cirrosis (7,8) y los desórdenes del ciclo de la urea (defectos congénitos, síndrome de Reye) producen encefalopatía. Sin embargo, algunos autores no pudieron inducir encefalopatía cuando le administraron amonio a pacientes cirróticos (17,18). Teniendo en cuenta la complejidad patogenética, algunos expertos consideran que el amonio puede ser un factor clave que sensibiliza el cerebro a otras toxinas (3).

Falsos neurotransmisores

La hipótesis inicial sugiere que la descarboxilación de algunos aminoácidos en el colon, produce falsos neurotransmisores tales como B metiletilamina, tiramina y octopamina, que remplazan a los verdaderos neurotransmisores: dopamina, noradrenalina. (19). De manera alternativa, existe alteración en la biodisponibilidad de los precursores plasmáticos de los neurotransmisores. En los pacientes con cirrosis hay aumento de los aminoácidos aromáticos (AA) como tirosina, fenilalanina y triptofano secundario a disminución de la deaminación en el hígado, y aumento de aminoácidos de cadena ramificada (ACR) como valina, leucina e isoleucina, probablemente como resultado del aumento del metabolismo musculoesquelético, secundario a la hiperinsulinemia de las enfermedades hepáticas crónicas (8). Ambos tipos de aminoácidos compiten a nivel cerebral, trayendo como consecuencia, excesivo ingreso de los aromáticos en el cerebro, inhiben la tirosina 3-hidroxilasa, enzima fundamental para la síntesis de dopamina y norepinefrina. Aminoácidos aromáticos en exceso son canalizados para la síntesis de falsos neurotransmisores (octopamina, feniletanolamina) y de serotonina un neurotransmisor inhibitorio (8-10).

La razón normal de AA/ACR es de 3.5:1 y en los pacientes con cirrosis pueden llegar a 1:1. Esta hipótesis es el fundamento para utilizar fórmulas nutricionales especiales con el fin de restaurar la relación AA/ACR y disminuir la encefalopatía. Sin embargo hasta el momento no se ha demostrado que este tipo especial de nutrición mejore la encefalopatía (1,20,21).

Si bien los niveles elevados de amonio, aumentan la neurotransmisión por el ácido gama aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (10-12), recientemente se ha sugerido que el aumento de la actividad GABAérgica se debe a la acción de sustancias endógenas similares a benzodiazepinas (22), que surgen de poblaciones bacterianas específicas del colon (23) y además a un aumento de los receptores del GABA, benzodiazepinas y glicina.

Recientemente se ha considerado que el depósito de manganeso en los ganglios basales cerebrales puede participar en el desarrollo de la EH por su capacidad para producir sintomatología extrapiramidal (24).

Se puede concluir que a pesar de las múltiples investigaciones, todavía se desconoce la fisiopatología de la EH. De las diferentes teorías, se acepta que sustancias nitrogenadas, producidas en el intestino alteran el normal funcionamiento del cerebro, las cuales llegan a la circulación sistémica como resultado de disminución de la función hepática o cortocircuitos portosistémicos (25).

Diagnóstico

La HE es un diagnóstico de exclusión que requiere un alto índice de sospecha del médico. Depende de la identificación de síntomas neuropsiquiátricos en un paciente con síntomas y signos de enfermedad hepática crónica, en ausencia de otras alteraciones neurológicas que expliquen los síntomas tales como hematoma subdural, encefalitis, meningitis o enfermedad cerebrovascular (10). Tabla 3.

Las manifestaciones de enfermedad hepática crónica incluyen ascitis, edema de miembros inferiores, arañas vasculares, parotidomegalia, pérdida de características sexuales secundarias, ictericia, uñas blancas.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de Encefalopatía Hepática. Modificado de 10

Encefalopatías Metabólicas: coma diabético (hiperosmolar, cetoacidosis), hipoglicemia, hiponatremia, uremia, hipoxia, hipercapnia.

Toxinas: sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, drogas ilícitas, metales pesados (mercurio, manganeso, plomo), analgésicos narcóticos, alcohol (intoxicación aguda, delirium tremens, síndrome de Wernicke-Korsakoff)

Enfermedades intracraneales: tumores cerebrales, síndrome convulsivo, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos), tumores, trombosis, hemorragia intracerebral.

Manifestaciones neuro-psiquiátricas (1-3). Las alteraciones de la esfera mental incluyen cambios de la personalidad, memoria y de la conciencia. Con relación a la personalidad, puede haber cambios sutiles del comportamiento como apatía, negligencia y falta de higiene, hasta delirios. Las alteraciones del sueño incluyen hipersomnia, insomnio e inversión del patrón normal. Estas modificaciones del comportamiento pueden ser insidiosas y variables, Tabla 4.

Tabla 4. Signos Neuropsiquiátricos y síntomas de EH. Modificado de 1

Estado	Conciencia	Personalidad intelecto	Neurológico	EEG
Subclínico	Normal	Normal	P. Psicométricas Anormales	Normal
1	Insomnio Inversión del Sueño	Confusión, Agitación	Temblo Apraxia constr. Incoordinación	Ligeramente anormal
2.	Letargo	Desorientación Comportamiento Bizarro	Asterixis, ataxia	Ondas trifasicas lentas
3	Somnolencia pero despertable	Desorientación Agresión	Postura descerebración Asterixis, Babinski hiper-reflexia	Idem Idem
4	Coma	Coma	Postura descerebración	Ondas lentas

En EH progresiva, hay disminución gradual del nivel de la conciencia desde somnolencia a estupor y coma. Pueden existir solamente desorientación o alteraciones en el raciocinio, insomnio o inversión del ciclo del sueño (2-5). Esta última, es una de las manifestaciones iniciales de la entidad. Los cambios mentales iniciales pueden ser apatía o lentitud en el lenguaje o los movimientos. Muchas veces son los familiares o amigos de los pacientes los que notan las sutiles alteraciones de su comportamiento. No es inusual que en los servicios de urgencias se les formulen benzodiazepinas erróneamente a estos pacientes precipitándoles un coma hepático.

El asterixis usualmente está presente, se desencadena por la dorsiflexión de la mano extendida del paciente. Consiste en movimientos de flexoextensión de la mano: la mano cae en pocos segundos y súbitamente reasume la dorsiflexión. Refleja una falla para mantener la postura o la posición por función anormal de centros motores supraespinales (3,26). Típicamente es asincrónica y no se encuentra en los estados iniciales o avanzados de EH (I y IV) (10,26), rara vez es unilateral. Aunque con frecuencia considerada un signo característico de EH, también se observa en otras encefalopatías metabólicas tales como: uremia, hipoxia, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, así como en tumores frontales e hipopotasemia (26), tabla 5.

Tabla 5. Causas de asterixis

Encefalopatía hepática
Insuficiencia cardíaca congestiva
EPOC
Hipoglicemia
Hipoxia
Sobredosis de tranquilizantes o sedantes
Hipomagnesemia
Respiración de Cheyne-Stokes
Intoxicación con bromuro
Intoxicación con glutetimida
Hipercapnia
Hipopotasemia
Recuperación de anestesia
Uremia

En los casos típicos, no hay alteraciones motoras o sensitivas constantes, lo cual se correlaciona con la naturaleza metabólica y reversible de la entidad (3,26). Inicialmente los reflejos osteotendinosos están exaltados. Es raro que estos pacientes presenten convulsiones o rigidez de descerebración o edema cerebral (26). Refuerza el diagnóstico la falta de lateralización. Tabla 6.

Tabla 6. Signos Clínicos de EH.

Alteraciones variables del nivel de conciencia
Disartria
Asterixis,
Hiper-reflexia, Babinski (+)
Hipertonía
Rasgos Parkinsonianos
Lenguaje lento
Postura de descerebración
Hiperventilación

La EH siempre debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de síntomas neuropsiquiátricos especialmente si son de comienzo agudo o intermitentes (10). Es causado por compuestos de azufre como mercaptanos, dimetil sulfuro y metanetiol (10). El *fetor hepaticus*, un olor que recuerda el ajo, se describe como pacientes (26). Comúnmente se detecta en la respiración o en la orina de estos y en nuestra experiencia, no es fácil diferenciarlo de otros olores. Alteraciones de laboratorio. Los pacientes con EH pueden presentar múltiples alteraciones bioquímicas la elevación del amonio y de la glutamina, son las más conocidas (1-3,5-7). Tabla 7..

Tabla 7. Alteraciones del laboratorios en EH.

Hipoxia
Alcalosis respiratoria o metabólica
Hiperglicemia, hipoglicemia
Amonio elevado en liquido cefalorraquídeo (LCR) o en sangre
Aumento de Glutamina en LCR
Acidosis metabólica
Hipopotasemia, hiperpotasemia
Hiponatremia, hipernatremia
Hipomagnesemia, hipofosfatemia (ambos en alcohólicos)
Hipoalbuminemia
Aumento de mercaptanos, fenoles, ácidos grasos de cadena media y corta

El diagnóstico es relativamente fácil en el individuo con encefalopatía evidente, sin embargo es muy difícil en las formas subclínicas, que ocurren en el 50 a 80% de los pacientes con cirrosis (1). En estos el examen neurológico corriente es normal y para identificarlos se necesitan pruebas especializadas incluso sicométricas (1) o pruebas electrofisiológicas como potenciales evocados visuales y auditivos del tronco cerebral, aunque su sensibilidad es variable (27).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con diversas entidades (1-3,5-8). Tabla 8.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de la EH

<i>Lesiones intracraneales</i>
Trauma, tumor, hemorragia intracerebral, hematomas (epidural, subdural), accidente cerebro-vascular, infecciones (meningitis, absesos)
<i>Intoxicaciones</i>
Metanol, salicilatos, etilen glicol.
Etanol: Síndrome de abstinencia, intoxicación aguda, síndrome de korsakoff o de Wenicke
<i>Trastornos metabólicos</i>
Hipoglicemia, cetoacidosis diabética y otras acidosis metabólicas, estado o coma hiperosmolar, hipoxia, uremia
<i>Drogas</i>
Sedantes, hipnóticos, analgésicos narcóticos

Enfermedades psiquiátricas

Tratamiento.

El objetivo inmediato del tratamiento es revertir la encefalopatía y a largo plazo tratar la enfermedad hepática para prevenir la recurrencia de la EH (10). Para esto se utilizan diversas medidas empíricas con el fin de disminuir la producción de amonio y diversas toxinas producidas en el intestino por la actividad bacteriana.

En estos pacientes se aplican todas las medidas utilizadas en los pacientes hospitalizados, tales como hidratación, cuidados de enfermería, corrección de desequilibrios electrolíticos, administración de O2 si es necesario, camas con barandas para evitar caídas, especialmente en pacientes muy desorientados, así como la intubación traqueal en coma profundo (25).

En el abordaje terapéutico es fundamental excluir otras causas de encefalopatía e identificar y corregir la causa precipitante la cual puede ser o no fácilmente aparente, Tabla 9. El tratamiento de los factores precipitantes, típicamente se asocia con rápida y permanente mejoría de la EH.

Cuando no se demuestra una causa precipitante, la HE posiblemente se debe a grandes cortocircuitos portosistémicos secundarios a la enfermedad o empeoramiento de la función hepatocelular.

No es infrecuente, que en los pacientes cirróticos, se presenten episodios recurrentes de HE en ausencia de factores precipitantes (encefalopatía recurrente) así como alteraciones neurológicas no completamente reversibles (encefalopatía persistente) (25).

Tabla 9. Factores precipitantes de EH y su corrección.

Precipitante	Corrección
Proteína de la dieta	Dieta hipoproteica, laxantes
Infección, (incluyendo PBE)	Diagnosticarla y tratarla
Hipokalemia	Administrar potasio
Hemorragia digestiva	Diagnosticarla y tratar el origen
Sedantes	Suspenderlos, considerar antagonistas específicos
Azoemia	Hidratación, suspender diuréticos
Estreñimiento	Laxantes (elección: lactulosa)
Falla hepática aguda	Evaluar la causa (drogas hepatotóxicas, hepatitis virales, reactivación/superinfección virus hepatotrópicos, disfunción hepática progresiva)
Hipotensión	
Deshidratación (diuréticos, vómito, diarrea)	
Paracentesis masiva	

Con excepción de la administración de sedantes, la mayoría de los factores precipitantes aumentan la cantidad de amonio y la exposición del cerebro al mismo (25). Este aumento es evidente cuando la dieta tiene un alto contenido de proteínas o se produce sangrado gastrointestinal. La hipokalemia y alcalosis metabólica que con frecuencia se deben al uso de diuréticos, aumentan la producción renal de amonio, así como la difusión del mismo a través de la barrera hematoencefálica (1,8,26). Cualquier infección puede precipitar aparición de HE, pero las del tracto urinario y la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), son probablemente las más frecuentes. La PBE es una infección de la ascitis que se produce en ausencia de una fuente contigua de infección tal como perforación intestinal, abscesos intra-abdominales, etc (10). El diagnóstico se hace al encontrar más de 250 neutrófilos en el líquido ascítico (28). El tratamiento de elección son las cefalosporinas de tercera generación, siendo el cefotaxime el más frecuentemente, utilizado en dosis de 2 gramos cada ocho a 12 horas (28). En los pacientes que sobreviven a un episodio de PBE, la recurrencia dentro de un año es del 70% (29). Esta entidad debe sospecharse en todos los pacientes con EH y ascitis aunque no tengan los signos sugestivos de la misma dolor abdominal, peritonismo, fiebre o leucocitosis (26,28,29).

La hemorragia digestiva alta y la azoemia pueden ser manifiestas o sutiles por lo que es necesario una adecuada evaluación de laboratorios. El estreñimiento, la utilización de sedantes o la alta ingesta de proteínas se conocerán, al interrogar a los familiares.

Opciones

Existen diversas opciones no excluyentes de tratamiento.

Dieta. Después de identificar e iniciar la corrección del factor desencadenante o precipitante de la EH, es necesario considerar la cantidad y calidad de las proteínas de la dieta. Pacientes con EH grados III-IV, generalmente no reciben nutrición oral y en general no se requiere nutrición parenteral si hay mejoría dentro de 48 horas.

Con base en la teoría de falsos neurotransmisores, se ha propuesto utilizar nutrición parenteral con soluciones específicas de aminoácidos con alto contenido de los de cadena ramificada y bajo contenido de aromáticos. La mayoría de los estudios no han demostrado mejoría de la EH como tampoco disminución de la mortalidad al utilizar estos productos (21,30). Hasta el momento no hay evidencia de que se necesite una dieta específica para pacientes con HE estudios en animales y en humanos han demostrado que los niveles de amonio se elevan en sangre después de la ingesta de proteínas, especialmente de las de origen animal (10).

Estas últimas son más amoniogénicas, tienen más aminoácidos aromáticos y aminoácidos con azufre y menos aminoácidos de cadena ramificada y menos fibra (31). Durante mucho tiempo la restricción de las proteínas se ha utilizado como una medida útil en estos pacientes, pero los cirróticos generalmente necesitan mínimas cantidades (0.8 a 1 gr/Kg/día) para mantener un balance positivo (31). Se recomienda 0.5 a 0.7 gr/Kg/día y aumentar a 1-1.5 gr/Kg/día dependiendo del estado nutricional y de la tolerancia del paciente. Las proteínas vegetales son preferibles cuando los cirróticos toleran menos de 1gr/kg sin empeoramiento de la encefalopatía. La fibra no absorbible que acompaña a las proteínas de origen vegetal es un substrato para las bacterias colónicas que contribuye a la acidificación del colon (25).

Zinc. Este es un cofactor de las enzimas del ciclo de la urea, que puede estar disminuido en los pacientes con cirrosis, especialmente si tienen desnutrición (10,25). Su deficiencia puede precipitar encefalopatía (32) y además su administración, puede disminuir la absorción de cobre (BLEI). Se recomienda administrar acetato de Zinc 220 mg dos veces al día

Lactulosa. Es la piedra angular del tratamiento de la EH por su alta eficacia y pocos efectos colaterales, aunque hay pocos ensayos clínicos que demuestren su eficacia (1,10). Este es un disacárido (B-galactosido-fructosa) que no es desdoblado por las disacaridasas del intestino delgado, llega al colon y es degradado por las lactulasas de las bacterias a ácido acético y ácido láctico que disminuyen el pH colónico (8,26). Aunque su mecanismo de acción no se conoce, puede incluir: remoción del lumen intestinal de substratos amoniogénicos dietarios y endógenos, efectos bacteriostáticos sobre bacterias urealíticas y proteolíticas, facilitación del crecimiento de las bacterias sacarolíticas (10). Al disminuir el pH promueve la difusión del amoníaco de la sangre al lumen intestinal y disminuye la absorción del mismo, aumenta la conversión del amoníaco en amonio con el exceso de protones el cual, finalmente, es excretado por las materias fecales (1,33) y además, tiene efecto laxante. Experimentalmente se ha demostrado que la lactulosa disminuye el amoníaco sistémico porque altera el metabolismo de la microflora intestinal (34).

En encefalopatía hepática aguda, la dosis recomendada debe individualizarse. Se recomienda 45 ml por vía oral o por SNG cada hora hasta lograr evacuación intestinal ajustando la dosis necesaria para obtener dos a tres deposiciones blandas al día, 50 a 120 ml/día por vía oral en dosis divididas, cada ocho a 12 horas (1,25). En EH crónica, no se necesita administración inicial cada hora. Si el paciente no lo puede ingerir o tiene íleo, se puede administrar en forma de enemas, 300 ml de lactulosa en 1 litro de agua cada seis a ocho horas (25). El enema debe retenerse durante una hora en

posición de Trendelenburg para aumentar la posibilidad de contacto con el colon derecho (25). El beneficio terapéutico se logra cuando el pH de las heces es igual o menor a seis (1,10,35), aunque este no se mide rutinariamente. Los efectos colaterales incluyen sabor muy dulce, flatulencia y cólicos abdominales. Cuando se produce diarrea, debe disminuirse la dosis. La diarrea prolongada puede producir deshidratación hipertónica con hipernatremia y la hiperosmolalidad resultante, puede empeorar la encefalopatía (25).

El lactitol (B-galactosido-sorbitol), otro disacárido no absorbible, tiene eficacia similar a la lactulosa con sabor más agradable (36,37). La lactosa se puede administrar a pacientes con deficiencia de lactasa (1,25).

Antibióticos. Además de los substratos (proteínas y urea) la generación de amonio en el colon depende de las bacterias (38). Las bacterias anaeróbicas gram negativas como *Bacteroides*, se consideran los principales gérmenes amoniogénicos (39). La neomicina, metronidazol, vancomicina y rifaximina han demostrado que suprimen las bacterias colónicas, disminuyen los niveles de amonio en sangre y mejoran la EH (10). Clásicamente la neomicina ha sido el antibiótico más utilizado en dosis divididas de 2 a 8 gr/día, logrando mejoría clínica en el 70 a 80% de los pacientes (10). Sin embargo, tiene efectos colaterales (40-42). Se absorbe en 1 5% y puede producir ototoxicidad irreversible y nefrotoxicidad, además de favorecer el desarrollo de colitis por *Clostridium difficile*, enterocolitis por *Stafilococo*, esteatorrea y además, aparición de resistencia de las bacterias colónicas. Por lo anterior, no es el antibiótico de elección (10) y para algunos no debe utilizarse en esta entidad (43). Cuando se decide utilizarlo, la duración del tratamiento debe ser menor de un mes. La dosis usual es de 3-6 gr/día en dosis divididas (25).

El metronidazol ataca poblaciones bacterianas diferentes a las que afecta la neomicina y se recomienda en dosis de 250 mg dos -tres veces al día (25).

La rifaximina un macrólido con pobre absorción y baja incidencia de efectos colaterales, ha demostrado ser una excelente alternativa en dosis de 1.200 m/día (44-45) y puede ser el medicamento de elección (26).

La infección por *Helicobacter pylori* se ha considerado capaz de inducir encefalopatía por su capacidad para producir amonio (46). Sin embargo, la erradicación no produjo modificación de la esfera mental ni de los niveles de amonio en pacientes con encefalopatía subclínica. (47). En la actualidad, la erradicación de *Helicobacter pylori* no hace parte del tratamiento de EH (10,25).

Si bien la lactulosa se ha considerado el tratamiento de elección

y los antibióticos una alternativa terapéutica, la combinación de ambos se puede utilizar en pacientes con EH que no mejora cuando se administran individualmente. Sin embargo el sinergismo de la combinación puede perderse, lo cual se nota cuando se eleva el pH de las heces, en cuyo caso se debe suspender la combinación (10,48). La elevación del pH sugiere que el antibiótico ha erradicado las bacterias colónicas que metabolizan el disacárido. Por esto se recomienda monitorear el pH fecal si no hay mejoría clínica a las 48 horas (48).

Sedantes. Con frecuencia los pacientes con EH presentan agitación sicomotora o agresividad que pone en riesgo su integridad física e incluso la del personal de la salud, siendo necesario algún tratamiento sintomático. No son muchos los medicamentos que pueden utilizarse en esta situación. Las benzodiazepinas pueden empeorarlos y por lo tanto están contraindicadas, sin embargo, entre este grupo de drogas, algunos autores recomiendan el oxazepam o lorazepam por tener vidas medias cortas, ser metabolizadas por reacciones de fase II y no tener metabolitos activos (49). No debe olvidarse que la agitación puede ser producida por alteraciones metabólicas concomitantes como hipoxia, hipoglicemia o anormalidades de electrolitos (49). Si bien no hay sedantes seguros en estos pacientes, en nuestra experiencia una excelente alternativa es el Haloperidol en dosis de dos mg dos a tres veces al día (experiencia no publicada).

Otros tratamientos.

Ornitina-aspartato. Aumenta la remoción del amonio en pacientes cirróticos, proporciona substrato para el ciclo de la urea así como para la síntesis de glutamina (10). En un estudio aleatorizado controlado con placebo, demostró que en pacientes cirróticos con EH, la ornitina aspartato 20 gr/día por vía intravenosa, durante 7 días, produjo mejoría clínica y disminución de los niveles sanguíneos de amonio (50).

Benzoato de sodio. Esta sustancia utilizada como preservante, constituye una forma diferente de eliminar el amonio. Puede unirse al amoníaco por fuera del hígado para formar hipurato, el cual no es tóxico y se elimina por la orina (10,26). Por cada mol de benzoato, se elimina una mol de nitrógeno por la orina (43). En dosis de 10 gramos/día, demostró que es tan eficaz como la lactulosa en pacientes con HE aguda (51-52). Se recomienda cuando no hay mejoría con la terapia convencional o en pacientes con HE precipitada por diarrea aguda o que no toleran la lactulosa (26). Tiene la desventaja de su gran contenido de sodio y sabor desagradable, aunque también se puede administrar por vía parenteral (26).

Flumazenil. Si bien en la fisiopatología de la HE, se ha postulado un tono baba-ergico aumentado así como la existencia de benzodiazepinas endógenas que ejercen efectos inhibitorios al unirse al receptor A del GABA (53), el flumazenil, antagonista del receptor de las benzodiazepinas, sólo se recomienda para los pacientes con HE en quienes se sospecha que han tomado esas sustancias, en bolo de 1 mg (25). Otros consideran que algunos pacientes con EH severa pueden beneficiarse añadiendo este medicamento al tratamiento estándar (43).

Bromocriptina. Es un agonista del receptor de la dopamina con acción prolongada (8). Puede ser utilizado en los pacientes con HE crónica de difícil tratamiento, y función hepática estable que no mejoran con lactulosa y restricción de proteínas (8). En tales casos la entidad probablemente es producida por cortocircuitos portosistémicos. Se recomienda en dosis de 30 mg vía oral dos veces al día, para pacientes con EH crónica que no responden a otros tratamientos (25).

Algunos pacientes con HE crónica refractaria como una complicación de TIPS se puede tratar implantándoles prótesis reductoras (54).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Abou A, Vlahcevic R.** Hepatic encephalopathy: a metabolic consequence of cirrosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001;109:52-70
2. **Conn HO, Lieberthal MM.** The síndrome of portal systemic encephalopathy. Conn HO, Lieberthal (Eds): *The hepatic coma syndromes and lactulose*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1979: 1-45
3. **Mullen K, Gacad R.** Hepatic encephalopathy, *Gastroenterologist* 1996;4:188-202
4. Mohapatra MK, Mohapatra AK, Acharya SK, et al. Encephalopathy in patients with extrahepatic obstruction after lienorenal shunts. *Br J Surg* 1992;79:1103-5
5. **Mullen KD, Sarbah SA, Kyprianou A.** Portosystemic Encefalopathy. In Bacon BR, Di Bisceglie AM. (eds) *Liver Disease: Diagnosis and Management*. New York, Churchill Livingstone 2001: 251-60
6. **Lee WM.** Acute Liver failure. *Clin Persp Gastroenterol* 2001;4:101-10
7. **Schalm SW, de Knegt RJ.** Acute liver failure: Definitions and pathological variants. In Williams R, Hughes RD (eds): *Acute Liver Failure: improved understanding and better therapy*. London Miter Press 1991: 3-11
8. **Sherlock S, Dolley J.** Hepatic encephalopathy. In Sherlock S, Dolley J. *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwel Science, 1997:87-102
9. **Kreiger S, Jaub M, Jansen O, et al.** Neuropsychiatric profile and hypertensive globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance imagen in liver cirrosis. *Gastroenterology* 1996;111:147-55
10. **Dasarathy S, Mullen KD.** Therapy for portosystemic encephalopathy. In Wolfe MM. *Therapy of Digestive Disorders*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:385-97
11. **Quero JC, Schalm SW.** Subclinical hepatic encephalopathy. *Sem Liver Dis* 1996;16:321-8
12. **Basile AS, Jones EA, Skolnick P.** The patogénesis and treatment of

- hepatic encephalopathy: Evidence for the involvement of benzodiazepine receptors ligands. *Pharmacol Rev* 1991;43:27-71
13. **Butterworth RF.** The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Sem Liver Dis* 1996;16:235-44
 14. **Basile AS, Jones EA.** Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997;25:1303-5
 15. **Kulisevsky J, Pujol J, Balauzo J.** Pallidal hypersensitivity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlations. *Hepatology* 1992;16:1382-8
 16. **Weisenborn K, Ehrenheim C, Hori A, et al.** Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluations. *Metab Brain Dis* 1995;10:219-31
 17. **Cohn R, Castell DO.** The effects of acute hyperammonemia on the electroencephalogram. *J Lab Clin Med* 1966;68:185-205
 18. **Eichler M, Bessman SP.** A double blind study of the effect of ammonium infusion on psychological functioning in cirrhotic patients. *J Nerv Ment Dis* 1962;134:539-62
 19. **Fischer JE, Baldessarini RJ.** False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75-79
 20. **Morgan MY.** Branched Chain amino acids in the management of chronic liver disease: Facts and Fantasies. *J Hepatol* 1990;11:133-41
 21. **Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, et al.** Overview of randomized clinical trial of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Parent Ent Nutr* 1996;20:159-64
 22. **Mullen KD, Martín JV, Mendelson WB, et al.** Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy. *Lancet* 1988;1:457-9
 23. **Yurdaydin C, Walsh TJ, Engler HD, et al.** Gut bacteria provide precursors of benzodiazepine receptor ligands in a rat model of hepatic encephalopathy. *Brain Res* 1995;679:42-8
 24. **Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al.** Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999;117:640-4
 25. **Blei AT, Córdoba J.** Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76
 26. **Mullen KD, Dasarathy S.** Hepatic encephalopathy. In Schiff's Diseases of the Liver 8th ed. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). Lippincott-Raven Publishers Phil 1999 pp 545-81
 27. **Levy LJ, Bolton RP, Losowsky MS.** The visual evoked potential in clinical hepatic encephalopathy in acute and chronic liver disease. *Hepato-gastroenterology* 1990;37 (Suppl 2):66-73
 28. **Ginés P, Arroyo V, Rodés J.** Therapy of ascitis and spontaneous bacterial peritonitis. In Wolfe M (ed). *Therapy of Digestive Disorders*. Philadelphia W.B. Saunders Co. 2000 pp 373-84
 29. **García Tsao G.** Current management of the complications of cirrhosis and portal hipertensión: varicela hemorrhage, ascitis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-48
 30. **Ferenci P.** Critical evaluation of the role of branched Chain aminoacids in liver disease. In: Thomas JC, Jonea NA (Eds). *Recent advances in hepatology 2*. NY:Churchill Livingstone. 1986 pp 137-54
 31. **Uribe M, Conn Ho.** Dietary management of portal systemic encephalopathy. In Conn HO, Bircher J (eds): *Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies*. Bloomington, IL, Medi-Ed Press 1994 pp 331-49
 32. **Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, et al.** Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991;100:1114-8
 33. **Price JB, Sawoda M, Voorhes AB.** Clinical significance of intraabdominal pH in intestinal ammonia transport. *Am J Surg* 1970; 119:595-8
 34. **Weber FL, Jr.** Lactulose and combination therapy of hepatic encephalopathy: the role of the intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1996;14(Suppl 2):53-63
 35. **Weber FL, Jr.** Lactulose and combination therapy of hepatic encephalopathy: the role of the intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1996;14(Suppl 2):53-63
 36. **Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al.** Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222-8
 37. **Camma C, Fiorello F, Tine F, et al.** Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-22
 38. **Lockwood AH.** Ammonia. In Lockwood AH: *Hepatic encephalopathy*. Boston Butterworth-Heinemann 1992: 65-72
 39. **Vince AJ, Burrige SM.** Ammonia production by intestinal bacteria: Effects of lactose, lactulose and glucose. *J Med Microbiol* 1980;13:177-91
 40. **Bolton RP, Sheriff RJ, Read AE.** Clostridium difficile associated colitis after neomycin treated with metronidazole. *Lancet* 1979;2:1479-80
 41. **Berck DP, Chalmers T.** Deafness complicating antibiotic therapy of hepatic encephalopathy. *Ann Intern Med* 1970;73:393-6
 42. **Jacobson ED, Chodos RB, Faloow WW.** An experimental malabsorption syndrome induced by neomycin. *Am J Med* 1960;28:526-33
 43. **Ferenci P, Müller C.** Hepatic encephalopathy: treatment. In McDonald JW, Burroughs A, Geagan BG. *Evidence Based Gastroenterology and hepatology*. BMJ Books, 1999 pp443-55
 44. **DiPiazza S, Filippaz MC, Valenza LM, et al.** Rifaximin vs neomycin in the treatment of portosystemic. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:175-8
 45. **Bucci L, Palmieri GC.** Double blind double dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium and severe degree of hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;13:109-18
 46. **Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, et al.** Helicobacter pylori is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. The Veterans Administration Cooperative Study Group No 275. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1906-10
 47. **Vasconez C, Elizalde JI, Llach J, et al.** Helicobacter pylori hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: Effects of eradication. *J Hepatol* 1999;30:260-4
 48. **Weber FL Jr.** Comparison therapy with lactulose or lactitol and antibiotics. In *Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies*. Con HO, Bircher J, Bloomington IL, Edits. MediEd Press 1994, pp 285-97
 49. **Shenker S, Whigham TE, Bay M.** Hepatic encephalopathy. In Taylor MB. *Gastrointestinal emergencies 2Th Ed*. Baltimore Williams & Wilkins 1997 pp 329-46
 50. **Kircheis G, Nilius R, Hel C, et al.** Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60
 51. **Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al.** Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: A double-blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-44
 52. **Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al.** Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;325:473-8
 53. **Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al.** Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;325:473-8
 54. **Hauenstein KH, Haag K, Langer M, et al.** The reducing stent treatment for transjugular intrahepatic portosystemic shunt-induced refractory hepatic encephalopathy and liver failure. *Radiology* 1995;194:175-9